

## ACTUALIZACIÓN DE TEMA

### **Avances en la caracterización farmacotóxica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn**

### **Advances in the pharmacological and toxicological characterization of the herbal medicine *Curcuma longa* Linn**

**MsC. Oneyda Clapé Laffita <sup>I</sup> y MsC. Alfredo Alfonso Castillo <sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural y Atención Primaria de Salud. Diplomada en Farmacia Asistencial. Investigadora Agregada. Instructora. Centro de Toxicología y Biomedicina, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Doctor en Medicina Veterinaria. Especialista en Toxicología Preclínica. Máster en Toxicología Experimental. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

#### **RESUMEN**

Las plantas medicinales, por sus innumerables propiedades terapéuticas (antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígeno y antiinfecciosa, entre otras) han mostrado ser sumamente eficaces en todas las civilizaciones. Con el desarrollo de las investigaciones actuales en esta materia, existen en Cuba grandes posibilidades de obtener nuevos fitofármacos con bajo potencial de reacciones adversas. A tales efectos se realizó una revisión bibliográfica con vistas a exponer los avances en la caracterización farmacotóxica de la planta *Curcuma longa* Linn para completar así la información disponible en las bases de datos nacionales al respecto.

**Palabras clave:** *Curcuma longa* Linn, farmacotóxica, fitofármaco, planta medicinal, reacción adversa medicamentosa.

#### **ABSTRACT**

For their countless therapeutic properties (anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-carcinogenic and anti-infective, among others), herbal medicines have shown to be extremely effective in all civilizations. With the development of the current researches on this topic, there are in Cuba great possibilities of obtaining new herb medicines with low potential of adverse reactions. For this purpose, a literature review was carried out aimed at exposing the advances in the pharmacological and toxicological characterization of the herbal medicine *Curcuma longa* Linn, so as to complete the available information in the national databases on this respect.

**Key words:** *Curcuma longa* Linn, pharmacology and toxicology, herbal medicine, adverse drug reaction.

## INTRODUCCIÓN

Las civilizaciones antiguas adoraron muchas plantas por sus propiedades curativas, las cuales constituían su mayor fuente de medicamento. Hoy día se sabe que tales propiedades medicinales están dadas porque contienen sustancias de diversa composición química (metabolitos secundarios), que varían según la especie, pero con indiscutibles ventajas terapéuticas.<sup>1</sup>

Entre la política farmacéutica de Cuba, para desarrollar medicamentos a partir de plantas medicinales (fitofármacos), es preciso exigir calidad, seguridad y eficacia; esto debe sustentarse en la existencia de bibliografía científica relevante sobre su actividad farmacológica, eficacia clínica y toxicidad.<sup>2,3</sup>

Actualmente se destacan muchas plantas que contienen flavonoides, polifenoles, glucósidos, taninos, triterpenos y otros compuestos con marcada acción antioxidante, que a la vez actúan como antiinflamatorios, dada la relación que existe entre las enfermedades inflamatorias y el estrés oxidativo.<sup>4</sup> Una de ellas es la especie *Curcuma longa* Linn, familia *Zingiberaceae*, que posee innumerables estudios farmacotxicológicos a nivel internacional, pero aún las bases de datos y sistemas informativos nacionales como FITOMED están poco documentados al respecto. Con las nuevas investigaciones que existen sobre esta planta, se crean en Cuba grandes posibilidades de obtener fitofármacos con acción antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena, entre otras, con menor potencial de efectos adversos, lo cual requiere primero de su correspondiente documentación, para el futuro registro como tal.

Por tanto, el objetivo de este estudio es presentar los avances en la caracterización farmacotxicológica de la *Curcuma longa* Linn (figura), planta medicinal tradicional cubana, para completar la información disponible sobre ella en las bases de datos nacionales y obtener así nuevos fitofármacos con bajo potencial de efectos adversos.



Figura. *Curcuma longa* Linn. Tomado de:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Curcuma\\_long](http://en.wikipedia.org/wiki/Curcuma_long)

Nombre científico: *Curcuma longa* Linn

Otros nombres comunes: Yuquilla (amarilla), turmérico, jengibrillo, turmeric<sup>5</sup>

Familia botánica: *Zingiberaceae*.

Breve descripción botánica y localización: Hierba perenne de casi 1 m de altura, frecuente en el centro y oriente de Cuba, con rizomas subterráneos aromáticos, amarillo brillante en su interior. Las hojas son grandes, anchas y con pecíolos largos

verde claro. Las flores amarillas se agrupan en espigas basales con brácteas violáceas. El fruto es capsular, globoso, con semillas ovoides y ariladas.<sup>5,6</sup>

Parte de la planta utilizada: La raíz (rizoma)

## **COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA, FARMACOCINÉTICA Y PROPIEDADES MEDICINALES**

- Composición fitoquímica

La raíz contiene principalmente el polifenol natural *curcumin* (ácido turmérico), además de un aceite esencial en el parénquima cortical, rico en sesquiterpenos (turmerona, atlantona y curcumenol), monoterpenos (borneol, alcanfor, terpineno, entre otros), así como hidrocarburos terpénicos (felandreno, sabineno, cineol y turmerol).<sup>5</sup> La proporción de estos componentes (tanto en el aceite esencial como en la oleorresina) varía entre los rizomas frescos y secos: en los primeros aparecen mayormente turmerona aromática,  $\alpha$ -turmerona y  $\beta$ -turmerona; en los segundos, turmerona aromática,  $\alpha$ -santaleno y en menor proporción curcumeno aromático,  $\alpha$ -turmerona,  $\beta$ -turmerona y burlona.<sup>7</sup> Además, contiene almidón, goma, oxalato de calcio, así como proteasas (con alto contenido en alanina y glutamato).<sup>8</sup>

- Cinética y metabolismo del *curcumin*

El principal componente de la *Curcuma longa* Linn (*curcumin*), posee gran variabilidad en su farmacocinética y alta tolerabilidad (la formulación de partículas sólidas de dicho componente tuvo un pico de concentración media con alta variabilidad interindividual, tanto en pacientes sanos como en individuos con osteosarcoma, con una cinética dosis dependiente no lineal, mientras la cinética de absorción resultó potencialmente compleja, con muy buena tolerabilidad global).<sup>9</sup>

El *curcumin* sufre metabolismo microbiano a nivel intestinal: una enzima de cadena media de la superfamilia dehidrogenasa/reductasa, aislada a partir de *Escherichia coli* y denominada *curcumin/dihidrocurcumin* reductasa NADPH-dependiente (CurA), lo metaboliza en 2 etapas de reducción: primero es convertido (vía NADPH-dependiente) al producto intermedio *dihidrocurcumin* y luego al producto final *tetrahidrocurcumin*.<sup>10</sup>

- Propiedades atribuidas popularmente

Esta planta es muy usada por la población como antiinflamatorio (para tratar a pacientes con afecciones reumáticas, por su constituyente *curcumin*),<sup>5</sup> como antioxidante (los rizomas frescos, por los componentes de su aceite esencial y la oleorresina)<sup>7</sup> y en la medicina tradicional asiática se emplea para mejorar la indigestión por comidas grasas y úlceras gastroduodenales; también es de uso tópico para los que presentan úlceras en la piel y escabiosis.<sup>5</sup>

- Otros usos menos comunes, basados en la tradición o la teoría

Ha sido empleado como: antiespasmódico, antimicrobiano, antimicótico (tiña), antitrombótico, contraceptivo, hipoglucemiante, hepatoprotector, cardioprotector frente a la doxorubicina y estimulante del apetito y la lactancia. Es útil, además, para tratar a pacientes con enfermedad de Alzheimer, hipertensión arterial, epilepsia, hepatitis, asma bronquial, fibrosis quística, cálculo renal, catarata, lepra y

esclerodermia; reduce edemas, hematomas y aumenta el número/motilidad de espermatozoides.<sup>5,6</sup>

## PROPIEDADES COMPROBADAS CIENTÍFICAMENTE

- Antioxidante

La cúrcuma es una fuente de antioxidantes naturales, comparada, en sus efectos preventivos del daño por radicales libres, con las vitaminas C y E, así como también con la enzima superóxido dismutasa. Varios estudios confirman su propiedad antioxidante, citoprotectora, hepatoprotectora e inmunomoduladora, mediada por la fuerte capacidad antioxidante, de conjugación y de protección del ADN de los linfocitos contra el daño peroxidativo, tanto del *curcumin* como de los péptidos y residuos de metionina presentes en esta planta.<sup>11-14</sup>

Se determinó que el *curcumin* neutraliza el daño producido por las especies reactivas de oxígeno inducido por arsénico, al disminuir el nivel de peroxidación lipídica y aumentar las enzimas de detoxificación catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, además de reforzar la reparación del ADN (por aumento de la expresión de la enzima reparadora polimerasa).<sup>15</sup> Esta acción antioxidante, junto con otro estudio reciente,<sup>16</sup> donde se comprobó que la cúrcuma inhibe la elevación (inducida por arsénico) de urea sérica, glucosa, triglicéridos, alanin aminotransferasa y butiril colinesterasa sérica, sugieren que el *curcumin* puede ser una alternativa económica para tratar el efecto nocivo del arsénico en poblaciones expuestas a este tóxico.

Asimismo se ha demostrado que protege contra el estrés oxidativo inducido por di-n-butilftalato a nivel testicular, por un mecanismo quimioprotector, dadas sus propiedades antioxidantes intrínsecas. Es útil para contrarrestar la toxicidad sobre el sistema reproductor inducido por di-n-butilftalato (conocido disruptor endocrino de origen industrial presente en aguas contaminadas).<sup>17</sup>

Otro estudio concluyó que el *curcumin* redujo la producción de especies reactivas de oxígeno, los fragmentos de ADN, la formación de micronúcleos y la citotoxicidad en células Hep G2 inducidas por acrilamida (carcinógeno descubierto recientemente en comidas calentadas a altas temperaturas). El efecto protector de la catalasa observado en este caso sugiere que dicha citotoxicidad depende de la producción de peróxido de hidrógeno y que esta protección está mediada por un mecanismo antioxidante. Así, el consumo de *curcumin* puede ser una vía para prevenir o atenuar la citotoxicidad y genotoxicidad de la archilamida.<sup>18</sup>

Algunos investigadores encontraron que este redujo los efectos tóxicos del acetaminofen *in vitro*, tanto a nivel hepático como renal, por una cinética dosis-dependiente, mediante la reducción en los parámetros de oxidación (glutatión peroxidasa, catalasa y malondialdehído) y potenció, además, el efecto protector de la N-acetilcisteína. Por tanto, el *curcumin* podría ser usado en combinación con N-acetilcisteína e incluso podría disminuirse la dosis de esta para tratar la sobredosis por acetaminofeno.<sup>19</sup>

Se plantea que en ratas tratadas con *curcumin* (grupo 1) se redujeron significativamente la actividad de las enzimas séricas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa y los niveles de malondialdehído hepático, en comparación con el grupo tratado con tetracloruro de carbono. Además, en el primer grupo se

incrementaron los niveles del factor de transcripción Nrf2. Este Nrf2 nuclear translocado incrementó considerablemente la actividad antioxidante de las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, así como de la enzima detoxificante en fase II, glutatión S-transferasa.<sup>20</sup>

Para algunos estudiosos de la materia, el *curcumin* ejerce propiedades hepatoprotectoras (al reducir el daño oxidativo, en específico contra la inducción de hemoxygenasa-1, producida por etanol en hepatocitos), lo cual brinda una nueva opción en la prevención de la enfermedad hepática alcohólica.<sup>21</sup>

También se observó que el *curcumin* induce respuesta al estrés celular en fibroblastos de piel humana normal, a través de la ruta del fosfatidil inositol-3-quinasa/ Akt y señales redox, asociado a que este estimula las defensas antioxidantes celulares, lo cual puede ser un acercamiento a la terapia antienvjecimiento.<sup>22</sup>

En la bibliografía consultada al respecto se refiere que el *curcumin* protege las neuronas dopaminérgicas (en específico la línea celular humana SH-SY5Y) de la toxicidad inducida por 6-hidroxidopamina, reduce la producción de especies reactivas de oxígeno y la consiguiente atenuación de la apoptosis mediada por la fosforilación de la proteína p53 y la reducción de la proporción Bax/Bcl-2. Lo anterior resulta prometedor para contrarrestar el estrés oxidativo, que como bien se conoce desempeña una función importante en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.<sup>23</sup>

- Antiinflamatorio

En animales de laboratorio se mostró la actividad antiinflamatoria de la cúrcuma, que puede ser beneficiosa para personas con osteoartritis y artritis reumatoidea.<sup>24</sup> Al respecto, estudios internacionales demuestran el poder antiinflamatorio que posee el *curcumin*, las cetonas sesquiterpénicas (turmeronas) y los polisacáridos presentes en el rizoma de esta planta, lo que justifica sus indicaciones en procesos inflamatorios artríticos, particularmente en pacientes con tendencia a trombosis, arteriosclerosis y tromboembolismo.<sup>14,25</sup>

También se reveló que el *curcumin* es capaz de incrementar la expresión de la proteína quinasa fosfatasa-5 activada por mitógeno (MKP5), la que a su vez redujo la activación del factor nuclear kappa-B (NFκB) p38-dependiente, inducido por citoquinas, así como la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la interleukina-6 (IL-6) y la interleukina-8 (IL-8), en células epiteliales prostáticas normales. Lo anterior sugiere que este incrementa la actividad antiinflamatoria directa del MKP5 y se observa, además, que las líneas celulares de cáncer de próstata DU 145, PC-3, LNCaP y LAPC-4 retuvieron mayormente esta capacidad aumentada del MKP5. En resumen, el *curcumin*, al disminuir la inflamación prostática, podría utilizarse como quimiopreventivo de este tipo de cáncer.<sup>26</sup>

Otro estudio indica que protege potencialmente contra la inflamación del músculo cardíaco, al suprimir la expresión de la interleukina (IL)-1β, el factor de necrosis tumoral (TNF)-α y GATA-4, así como el factor nuclear NF-κB en la proteína miocárdica, con la consiguiente reducción en la proporción peso del corazón/peso corporal, lo cual disminuye, además, el área de las lesiones inflamatorias. Todo lo anterior se corroboró por estudios hemodinámicos y ecocardiográficos, donde se sugiere una nueva estrategia terapéutica para la miocarditis autoinmune.<sup>27</sup>

Se reportan datos en humanos que indican el posible beneficio del *curcumin* (como antiinflamatorio) para tratar la uveítis,<sup>11</sup> pero se necesitan estudios más confiables en este sentido.

- Inmunomodulador

Se demostró que los curcuminoides y polisacáridos presentes en la fracción de alta polaridad de un extracto acuoso caliente de *Curcuma longa* Linn cruda, producen efectos estimulantes sobre la proliferación de células mononucleares de sangre periférica y que la producción de citoquinas TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-1 $\alpha$ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13 fue modulada por la fracción del extracto de cúrcuma con mayor proporción de polisacáridos, aumentando también, por dicha fracción del extracto acuoso, la proporción de CD14 positivo. Tales efectos inmunoestimulantes pueden ser de gran importancia para utilizar esta planta como suplemento adyuvante en pacientes con cáncer, especialmente cuando la función inmune está deprimida como en caso de la quimioterapia.<sup>28</sup>

- Antineoplásico

Estudios preclínicos notifican que el *curcumin* presente en esta planta interfiere con las acciones proliferativas de 3 líneas de células de melanoma (C32, G-361 y WM 266-4), es altamente invasivo contra las células CL1-5 de adenocarcinoma de pulmón, posee efectos radiosensibilizantes en la línea celular PC-3 del mutante p53 del cáncer de próstata e inhibe la metástasis en el cáncer de mama en ratones, según informe del Centro de Cáncer de la Universidad de Texas.<sup>29,30</sup> El rizoma presenta propiedades citostáticas en modelos *in vitro* e *in vivo* a dosis de 100 mg/kg (vía oral), por lo que se ha considerado la actividad antioxidante, antiangiogénesis y efectos directos sobre las células cancerígenas. Actualmente existen varios estudios internacionales sobre la cúrcuma para la prevención o el tratamiento de personas con neoplasia.<sup>11,14,30</sup>

Se conoce que en pacientes con leucemia el *curcumin* es capaz de inducir apoptosis sobre células K-562 e iniciar una liberación del citocromo C desde la mitocondria al citosol, lo cual se evidencia por el incremento en el ADN que contiene la subregión G1.

Esta apoptosis está mediada por la activación de las caspasas 3 y 8, por lo que incrementa la regulación del gen apoptótico Bax y la concomitante reducción en la regulación del gen antiapoptótico Bcl-2. Además, el *curcumin* inhibe la actividad de la telomerasa (transcriptasa reversa que se activa en las células tumorales), de forma dosis y tiempo-dependiente, dado por la supresión en la translocación de la telomerasa, desde el citosol al núcleo celular, lo cual representa una importante función en la inducción de apoptosis en esta línea celular de leucemia.<sup>31</sup>

Recientemente se estudió que el *curcumin*, al incrementar la capacidad de enlace de anexina V y activar la expresión de caspasa-3, también induce apoptosis y citotoxicidad sobre la línea de células HL-60 en individuos con leucemia promielocítica aguda, lo cual reduce significativamente la proliferación celular y sugiere que este podría ser un potencial terapéutico en estos casos.<sup>32</sup>

No obstante esta amplia aplicación en el tratamiento del cáncer, la eficacia terapéutica de esta planta está limitada por la poca biodisponibilidad en el sitio del tumor, de su principal componente *curcumin*. Por tanto, un estudio reciente demostró que si se forma un complejo *curcumin*-beta-ciclodextrina (CD-30) aumentan las

características hidrofílicas, lo cual garantiza que este, encapsulado en la ciclodextrina, tenga mayor entrega a las células cancerígenas de próstata y se logre mejor captación intracelular del *curcumin* libre, de manera que se incrementa la actividad anticancerígena de dicho componente, lo que sugiere una alternativa de diseño de formas farmacéuticas más biodisponibles al formular este principio activo.<sup>33</sup>

En cuanto al efecto tóxico se corroboró que inhibe la proliferación y migración de las células de cáncer de mama (MDA-MB-231) y detiene el ciclo celular G2/M de forma dosis-dependiente. De este modo se incrementa la expresión de proteína p21 y Bax y disminuye la de la p51 y Bcl-2 en dichas células cancerígenas, por lo que aumenta la proporción Bax/Bcl-2, con la consiguiente inducción de apoptosis a las células MDA-MB-231. Además, el *curcumin* inhibe la migración de dichas células al reducir la expresión del factor nuclear (NF- $\kappa$ B) p65; representa un potencial terapéutico para los afectados por este tipo de cáncer.<sup>34</sup>

Un nuevo estudio mostró que ejerce efecto citotóxico al modular los factores de iniciación eucariótica eIF2 $\alpha$  y eIF4E en células epiteliales de adenocarcinoma de pulmón, de la línea A549. Al tratar estas células con *curcumin* disminuyeron las expresiones de proteínas de eIF2 $\alpha$ , eIF4E y fosfo-4E-BP1, mientras las del fosfo-eIF2 $\alpha$  y fosfo-eIF4E aumentaron, lo cual fue dosis y tiempo-dependiente. Esto sugiere que puede reducir la viabilidad de dichas células cancerígenas al prohibir la iniciación de la síntesis proteica, mediante la modulación en la expresión de eIF2 $\alpha$  y eIF4E, que cumplen una función importante en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, todo lo cual resulta prometedor en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón.<sup>35</sup>

Asimismo se demostró que produce apoptosis en células de cáncer de pulmón PC-9, al suprimir el crecimiento celular y activar el daño al ADN inducido por los genes 45 y 153. El *curcumin* incrementó la expresión del GADD45 (gen efector de la proteína de supresión tumoral p53) y del GADD153 (asociado a función celular preventiva del cáncer), de forma independiente a p53; interrumpió el crecimiento de las células PC-9 y detuvo el ciclo celular G1/S, con la consiguiente inducción de apoptosis. También estimuló la expresión de ciclina, dependiente de los genes inhibidores de quinasa p21 y p27, mientras inhibió la expresión de los genes de Bcl-2, ciclina D1, CDK2, CDK4 y CDK6, todos vinculados al incremento de GADD45 y 153 por *curcumin*, como mecanismo primario de su acción anticancerígena, lo cual resulta prometedor en la terapia contra el cáncer de pulmón.<sup>36</sup>

Otro estudio evidenció que al combinar la (-)-epicatequina del té verde con el *curcumin*, se incrementa la inhibición del crecimiento celular y la apoptosis en las células PC-9 y A549 en el cáncer de pulmón. Esta combinación reforzó igualmente el incremento en la expresión de los genes GADD153 y GADD45; resultados de gran importancia para diseñar nuevas formas que potencien la actividad quimiopreventiva de este en la dieta.<sup>37</sup>

Por otra parte, algunos autores revelaron que al combinarse el *curcumin* con gemcitabina disminuyeron significativamente el marcador de proliferación celular Ki-67 y la densidad de los microvasos (CD31) en un cultivo de tejido de células 253JBV de tumor de vejiga. Por sí solo abolió la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B, indujo apoptosis y redujo la expresión de ciclina D1, VEGF, COX-2, c-myc y Bcl-2 en dichas células. Esto muestra que aunque posee efectos antitumorales propios, potencia los efectos del antineoplásico gemcitabina, importante como tratamiento en estos casos.<sup>38</sup>

Se ha comprobado que el *curcumin*, al inducir daño a su ADN y detener las fases S y G2/M del ciclo de división de estas células cancerígenas activa la inhibición en la proliferación celular en las células HCT116 de carcinoma colorrectal.<sup>39</sup>

- Protector gástrico

Existen evidencias preliminares de que la cúrcuma puede aliviar la indigestión por comidas grasas y la dispepsia, además de que se ha usado frecuentemente como opción terapéutica para mejorar las úlceras en estómago y duodeno.<sup>40</sup> Su administración por vía oral en ratas disminuye la secreción de jugo gástrico e incrementa los contenidos de mucina, aspecto que se ha corroborado en ensayos clínicos al respecto. Protege contra las úlceras gástricas que causan los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, ibuprofeno o naproxeno); sin embargo, en altas dosis o en uso prolongado, esta planta puede provocar malestar estomacal, por lo que se necesitan evidencias confiables antes de recomendar su empleo.<sup>6,41</sup>

- Preventivo de cálculos biliares y estimulante del flujo biliar

Se dice que en la India hay pocas personas con cálculos biliares, lo cual se acredita a la incorporación de la cúrcuma a la dieta. Se ha informado que el *curcumin* puede prevenir cálculos biliares, aunque también se plantea que esta planta, al aumentar la contracción de la vesicular biliar, puede estar contraindicada en pacientes con cálculos biliares activos.<sup>11</sup>

- Hepatoprotector

Se reconoció la actividad hepatoprotectora del rizoma de la planta (con dosis oral de 100 mg/kg) en un estudio preclínico con modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*.<sup>11</sup> Algunos investigadores demostraron recientemente el efecto quimiopreventivo de la *Curcuma longa* Linn sobre el tejido hepático, en ratones transgénicos con proteína X del virus de la hepatitis B, pues al administrarle un concentrado acuoso de esta planta se redujo la grasa visceral hepática, disminuyó la proporción peso hepático/peso corporal, aumentó el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), que indicó una regeneración del tejido hepático dañado, disminuyó la expresión de la proteína X del virus de hepatitis B y se incrementó la expresión p21 y ciclina D1, con el consiguiente aumento en la proteína p53. Esto sugiere que dicha planta puede resultar un agente hepatoprotector potencial en etapas tempranas o tardías de la enfermedad hepática, relativa al mencionado virus, específicamente de la hepatocarcinogénesis.<sup>42</sup>

- Antifibrótico

Se demostró el efecto antifibrótico e inductor de apoptosis del *curcumin* sobre células estrelladas hepáticas de la línea HSC-T6, lo cual sugiere 2 mecanismos, según la concentración: bajas concentraciones de *curcumin* (10 microM) suprimen la expresión de actina de músculo liso-alfa ( $\alpha$ -SMA) y la deposición de colágeno en las células HSC-T6, con el consiguiente efecto antifibrótico; mientras que altas concentraciones (40 microM) inducen apoptosis e incrementan el citocromo C en dichas células. Esto resulta prometedor para prevenir y tratar a quienes presentan fibrosis hepática.<sup>43</sup>

- Hipoglucemiante

Un estudio mostró el efecto sinérgico del *curcumin* y la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en células de mioblasto de ratón C(2)C(12). Al respecto se planteó que la estructura polifenólica antioxidante del *curcumin* presenta efecto antihiper glucémico por sí solo, al inducir fuertemente la recaptación de glucosa y la fosforilación de AMPK (proteína quinasa AMP-activada)/ACC (acetil-coacarboxilasa).

Al combinar el *curcumin* con insulina se logró una activación sinérgica tanto de la ruta AMPK/ACC como de la vía PI3-K (fosfoinositida 3-quinasa)/Akt, lo cual indica que este incrementa la sensibilidad a la insulina en las células musculares y representa un potencial agente antidiabético.<sup>44</sup>

Otros investigadores evidenciaron que el *curcumin* posee efecto antihiper glucémico, pues incrementa la sensibilidad a la insulina, por atenuar los niveles de TNF- $\alpha$  en ratas con dieta alta en grasas y por su efecto antilipolíticos (al disminuir los ácidos grasos libres en plasma). Estos efectos son comparables a los del hipoglucemiante rosiglitazona, por lo que el *curcumin* puede actuar de forma similar en pacientes obesos con diabetes de tipo II.<sup>45</sup>

- Hipocolesterolémico

El extracto etanólico del rizoma de esta planta, por un lado, redujo las tasas sanguíneas de colesterol y triglicéridos en ratas y, por otro, disminuyó los niveles de lípidos peroxidados en sangre, lipoproteínas oxidadas y fibrinógeno, de manera que constituye un coantioxidante de elección para prevenir y retardar la aterosclerosis; también se plantea que la cúrcuma puede reducir los niveles de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol total en sangre,<sup>6,11</sup> pero se necesitan estudios en humanos antes de hacer una recomendación.

- Vasodilatador

En un estudio preclínico se mostró evidencia indirecta de que el extracto metanólico de cúrcuma relaja el endotelio de la arteria mesentérica superior en ratas, mediante la inducción del intercambio Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>.<sup>46</sup>

- Antiplaquetario

Se ha demostrado que el aceite de la cúrcuma, altamente lipofílico, posee acción antiplaquetaria en ratas y facilita así la reperfusión en la isquemia miocárdica. Este revierte la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno o trombina, además de que suprime la fosforilación de la tirosina de varias proteínas en las plaquetas activadas y ofrece protección significativa contra el tromboembolismo inducido por colágeno-epinefrina. No tuvo efecto sobre los parámetros de coagulación, pero sí sobre el tiempo de sangrado. La biodisponibilidad sistémica de la dosis única aplicada (500 mg/kg, vía oral) fue alta para las turmeronas y curcuma del aceite de la cúrcuma, con una vida media de eliminación plasmática de 5 a 7 horas. Todo lo anterior muestra su eficacia y seguridad como agente antiplaquetario y como protector del miocardio contra la trombosis intravascular.<sup>47</sup>

- Neuroprotector

A los efectos, el aceite esencial de la cúrcuma reduce la acumulación temprana de productos oxidativos y produce efecto antiapoptosis en la isquemia cerebral focal transitoria. Al administrarlo en ratas, por vía intraperitoneal (en dosis de 500 mg/kg), disminuyó el volumen del área infartada, mejoró el déficit neurológico y contrarrestó el estrés oxidativo; asimismo inhibió el potencial de la membrana mitocondrial, las especies reactivas de oxígeno, los niveles de peroxinitrito y la actividad de la caspasa-3, lo cual retrasó la muerte neuronal. Lo anterior sugiere que dicha acción neuroprotectora está asociada con su actividad antioxidante, de gran valor terapéutico no solo en las personas con infarto cerebral, sino también en quienes presentan otros desórdenes cerebrales que cursan con estrés oxidativo. <sup>48</sup>

- Incremento de la memoria

Un nuevo estudio indica que los curcuminoides de la cúrcuma poseen pronunciada actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa en la corteza frontal y en hipocampo, de forma dosis-dependiente, excepto el *curcumin* (que solo mostró ligero efecto *in vitro*, sin efecto en el ensayo *ex vivo*), pero sí reveló igual efecto que el resto de los curcuminoides en cuanto al incremento de la memoria frente a la amnesia inducida por escopolamina, lo cual sugiere un mecanismo adicional. Por tanto, representan un potencial terapéutico en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. <sup>49</sup>

- Antiviral

Se observó que el *curcumin* presente en la cúrcuma puede tener actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pues en condiciones *in vitro* moduló la activación de la expresión del gen HIV-LTR (inducido por luz ultravioleta), al inhibir principalmente la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B, <sup>50</sup> aunque se deben realizar nuevos estudios en esta área. <sup>12</sup>

- Antifúngico

El rizoma de la cúrcuma posee actividad proteolítica (con cinética tiempo dependiente), atribuido a la presencia de proteasas con alto contenido de alanina y glutamato, así como los péptidos sintéticos N-Cbz-Ile-Pro y N-Cbz-Phe-Leu. Esta proteasa es tipo cisteína y mostró actividad antifúngica *in vitro* contra los hongos patógenos *Pythium aphanidermatum*, *Trichoderma viride* y *Fusarium sp*, lo cual representa una alternativa en el tratamiento para combatir la infección por tales gérmenes. <sup>51</sup>

- Modula la toxicidad de aflatoxinas

Un estudio en roedores reveló que el *curcumin* modula la formación de aductos (ADN y proteínas) de la aflatoxina B1, AFB(1), además de que mejoró la actividad de las enzimas GSHT y UGT1A1, lo cual redujo significativamente la actividad de la enzima CYP1A1; también se normalizaron los valores de LDH y ALT, que fueron alterados por la AFB(1). A nivel molecular, el *curcumin* disminuyó la excreción urinaria del aducto AFB(1)-N(7)-guanina, el aducto de ADN hepático y el de albúmina sérica. Esto resulta de gran importancia para contrarrestar la toxicidad de la aflatoxina B1, mediante el consumo de cúrcuma en la dieta de poblaciones expuestas a esta toxina. <sup>52</sup>

## FORMA DE EMPLEO Y DOSIS

El Laboratorio Farmacéutico Oriente de Santiago de Cuba posee registro para una formulación de comprimidos de cúrcuma, como suplemento nutricional con acción antioxidante, aunque aún no se ha llevado a escala industrial.<sup>53</sup>

Internacionalmente se formula la cúrcuma como polvos para infusión, cápsulas, comprimidos, extractos y pastas tópicas, administrados en las dosis siguientes:

- Adultos (mayores de 18 años)

Administrar entre 450 mg de *curcumin* (en cápsulas) a 3 g diarios de raíz de cúrcuma, divididos en varias dosis. Para preparar la infusión se sumergen de 1 a 1,5 g de raíces secas en 150 mL de agua, durante 15 minutos (tomarla 2 veces al día).

La ingestión dietética promedio de cúrcuma en la India es de 2-2,5 g, que corresponde de 60-200 mg diarios de *curcumin*.

En pacientes con escabiosis se aplica tópicamente a diario y bajo supervisión médica, durante 15 días, una pasta de *Azadirachta indica* (Neem) y cúrcuma, obtenida de una mezcla de ambos productos arbóreos en proporción de 4:1.

- Niños (menores de 18 años)

Solo es de uso tópico. Los que presentan escabiosis deben ser tratados bajo supervisión médica.<sup>6,11</sup>

## REACCIONES ADVERSAS Y ADVERTENCIAS

- Alergias

Ha ocurrido dermatitis por contacto tras la exposición del polvo de los rizomas de cúrcuma al cuero cabelludo o la piel. No debe usarse en pacientes alérgicos a sus constituyentes (en especial el *curcumin*) y en alérgicos a alimentos amarillos o plantas *Zingiberáceas* (jengibre y otras) se utilizará con mucha precaución.<sup>11</sup>

- Otros efectos adversos

- En pacientes con úlcera gástrica puede causar acidez al utilizar altas dosis y por tiempo prolongado. Con menor frecuencia produce náuseas y diarrea, por lo que solo debe usarse por períodos cortos y en dosis adecuadas.
- En personas con trastornos de la coagulación puede aumentar el riesgo de sangrado, por lo que debe evitarse su empleo.
- En animales de experimentación el *curcumin* suele aumentar las pruebas de función hepática, pero en humanos la cúrcuma no tiene efecto sobre estas.
- El *curcumin* puede causar contracción de la vesícula biliar, por lo que podría ser poco recomendable en pacientes con cálculos biliares activos.

- En animales de laboratorio se ha informado alopecia y disminución de la presión arterial con el uso de esta planta.
- La cúrcuma puede debilitar el sistema inmunológico y por tanto se debe usar con precaución en pacientes con deficiencias en el sistema inmunológico. <sup>11</sup>

## **INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES**

### • Interacciones con fármacos

En animales de laboratorio, la cúrcuma inhibe las plaquetas en sangre y aumenta el riesgo de sangrado causado por fármacos anticoagulantes, <sup>6</sup> por lo que no debe usarse junto con anticoagulantes orales, heparina y antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel o aspirina, en bajas dosis.

Esta planta se metaboliza por el citocromo P450 y en animales ha interferido el metabolismo de fármacos que siguen esta ruta hepática, puede ampliar los niveles de estos en sangre y potenciar así las reacciones adversas, <sup>6,11</sup> por lo que debe evitarse su uso concomitante, o de ser necesario el empleo de esta planta, así como alejarse al menos 3 ó 4 horas de antiepilépticos, cimetidina y teofilina, entre otros.

La cúrcuma ha disminuido los niveles en sangre de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumentado la de alta densidad, de manera que puede elevar los efectos de los fármacos hipolipemiantes (lovastatina y similares), que aunque es beneficioso en la hipercolesterolemia, puede potenciar sus efectos adversos, por lo que al usarse juntos debe hacerse con mucha precaución. <sup>6</sup>

En los animales puede reducir los niveles de glucosa en sangre y favorecer el efecto de los fármacos hipoglucemiantes, por lo que esta combinación debe emplearse con precaución y bajo extrema vigilancia de la ocurrencia de hipoglucemias. <sup>6,11,54</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda a los pacientes que usan algunos de estos medicamentos, consultar primero al médico o farmacéutico antes de utilizar la cúrcuma, para evitar así estas posibles interacciones.

### • Interacciones con hierbas y suplementos a partir de plantas

Al respecto, han sido informados casos de animales con sangrado tras el uso de la cúrcuma con suplementos de *Ginkgo biloba*, de ajo o palma enana americana, <sup>11</sup> por lo que no deben utilizarse juntos.

En esta especie, la cúrcuma ha interferido en el metabolismo por el citocromo P450 de algunas hierbas o suplementos de plantas que siguen este sistema metabólico hepático, <sup>6,11</sup> pudiendo mantener en sangre niveles elevados de estos, lo cual favorece la aparición de reacciones adversas, por lo que también debe evitarse su uso conjunto.

La cúrcuma, al reducir los niveles en sangre de LDL y aumentar la HDL, incrementa los efectos hipolipemiantes de hierbas y suplementos de plantas, como el ajo, que reducen el colesterol.

Los pacientes que ingieren hierbas o suplementos de plantas para la diabetes mellitus, deben consultar a los especialistas antes de consumir la cúrcuma, dada su conocida acción hipoglucemiante.<sup>11,54</sup>

## **TOXICIDAD**

Los estudios toxicológicos a nivel internacional establecen una DL<sub>50</sub> del extracto acuoso de cúrcuma de 30 mg/kg y alertan que el consumo continuado de *curcumin* por vía oral, en dosis de 100 mg/kg (más altas que las enunciadas en las indicaciones y por encima de los niveles de DL<sub>50</sub>), tiene efecto ulcerogénico;<sup>40,43</sup> no obstante, en el Centro de Toxicología y Biomedicina de Santiago de Cuba, no se encontró ningún nivel de toxicidad al evaluar la toxicidad aguda oral de *Curcuma longa* L. (Yuquilla), cultivada en la zona oriental de Cuba (Arbesún O, Jiménez G, Puente E, Betancourt JE, Pérez I, Pascual JR. Informe Final del Centro de Toxicología y Biomedicina, Santiago de Cuba, en 1999).

En la evaluación de genotoxicidad de la cúrcuma en Cuba se confirmó que es genotóxica en el nivel I (positiva la prueba de Ames en *Salmonella typhimurium*, ensayo para determinar mutaciones génicas); sin embargo, los demás ensayos realizados en niveles superiores de genotoxicidad arrojaron resultados negativos.<sup>1</sup> No se dispone de datos sobre casos de sobredosis por el empleo de esta planta.

## **PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES**

Aunque la cúrcuma no resultó genotóxica en niveles superiores de genotoxicidad, debe evitarse su uso en personas con predisposición a enfermedades genéticas. Históricamente se ha considerado que esta planta es segura durante el embarazo y la lactancia (como especia en alimentos) y, en estudios preclínicos, no ha causado desarrollo anormal al feto, pero se ha descubierto que estimula el útero y el flujo menstrual, por lo que se exige usarla en embarazadas solo si es estrictamente necesario, pero con mucha precaución.<sup>11</sup>

## **CONCLUSIONES**

Al analizar los diversos estudios farmacotoxicológicos realizados a esta planta a nivel internacional, queda claro el gran poder antioxidante de su principal componente *curcumin*, vinculado con su probada acción antiinflamatoria y, en especial, su potencial antineoplásico, además de la acción protectora gástrica, hepatoprotectora e hipoglucemiante, por citar algunas. Se sugiere que se realicen en Cuba estudios preclínicos comparables a estos, para determinar si en este clima se obtienen resultados similares en cuanto a los mecanismos enunciados por el cual el *curcumin*, junto con las cetonas sesquiterpénicas y los polisacáridos del rizoma de dicha planta, entre otros componentes activos, poseen esta amplia gama de acciones farmacológicas.

Esto es factible, pues los estudios de tecnología farmacéutica realizados a la cúrcuma, en el Laboratorio Farmacéutico Oriente de Santiago de Cuba, concuerdan con lo referido en la bibliografía revisada en cuanto a que contiene mayormente *curcumin*, además del resto de los componentes señalados.

De hecho, se podrían diseñar a partir de ella, fitofármacos antioxidantes, antiinflamatorios o antineoplásicos, entre otras acciones comprobadas, que al administrarlos por vía oral (dada su probada acción protectora sobre la mucosa gástrica, en dosis adecuadas y por corto tiempo), tendrían bajo potencial de efectos adversos a nivel gastrointestinal. En Cuba, el diseño de preparaciones tópicas derivadas de esta planta, es un inconveniente demostrado en la mencionada institución por estudios de compatibilidad farmacéutica, dada la cantidad de colorantes que tienen sus rizomas.

Como aún en la "Guía terapéutica dispensarial de fitofármacos y apifármacos" no se cuenta con un fitofármaco a partir de la cúrcuma, sí debe ampliarse la escasa información disponible al respecto en la base de datos FITOMED y advertir en cuanto a las reacciones adversas e interacciones riesgosas (con medicamentos u otras plantas) que puede producir.

Se presentaron los avances en la caracterización farmacotoxicológica de la especie *Curcuma Longa* Linn, planta medicinal tradicional cubana, que promete ser una fuente valiosa de fitofármacos, dadas sus disímiles acciones terapéuticas, pero aún es preciso desarrollar nuevos estudios para comprobar tales evidencias en este clima, lo cual permitirá completar así la información disponible en las bases de datos nacionales al respecto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez LA, Fonseca LG, Capiro TC, Fernández FD. Propuesta de una ruta crítica para la evaluación genotóxica de plantas medicinales en Cuba. Rev Cubana Farm 2000; 34(1):34-43.
2. Raigorodsky CG, Torres EM. Documentos soporte para la gestión de la actividad de investigación- desarrollo en plantas medicinales. Rev Cubana Plant Med 2004; 9(2). <[http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol9\\_2\\_04/pla10204.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol9_2_04/pla10204.htm)> [consulta: 22 julio 2011].
3. González RM, Ramírez D, Jacobo OL. Antecedentes y situación reguladora de la medicina herbaria en Cuba. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas (BLACPMA) 2007; 6(4):118-24.
4. Ortega T, Carretero MT, Pascual E, Villar AM. Antiinflammatory activity of ethanolic extracts of plants used in traditional medicine in Ecuador. Phytoter Res 1996; 10: 121-2.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Yuquilla. FITOMED II: plantas medicinales. La Habana: MINSAP, 1993:116-17.
6. Goldberg A. Monograph of *Curcuma longa*. Therapeutic guide to herbal medicines. Boston: American Botanical Council, 1998.
7. Singh G, Kapoor IP, Singh P, de Heluani CS, de Lampasona MP, Catalan CA. Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn). Food Chem Toxicol 2010; 48(4):1026-31.

8. Nagarathnam R, Rengasamy A, Balasubramanian R. Purification and properties of cysteine protease from rhizomes of *Curcuma longa* Linn. *J Sci Food Agric* 2010; 90(1):97-105.
9. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem* 2010; 58(4):2095-9.
10. Hassaninasab A, Hashimoto Y, Tomita-Yokotani K, Kobayashi M. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(16):6615-20.
11. Arteché GA, Vanalocha VB, Güenechea SJ. Monografía de *Curcuma longa*. Vademecum de prescripción de plantas medicinales [monografía en CD-ROM]. Barcelona: Masson, 1999.
12. Kuttan AS, Kuttan G. Immunomodulatory activity of curcumin. *Immunol Invest* 1999; 23(5-6):291-303.
13. Tilak JC, Banerjee M, Mohan H. Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytother Res* 2004; 18(10):798-804.
14. Ramsewak RS, Dewitt DL, Nair MG. Cytotoxicity, antioxidant and antiinflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. *Phytomedicine* 2000; 7(4):303-8.
15. Mukherjee S, Roy M, Dey S, Bhattacharya RK. A mechanistic approach for modulation of arsenic toxicity in human lymphocytes by Curcumin an active constituent of medicinal herb *Curcuma longa* Linn. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41(1):32-42.
16. Karim MR, Haque A, Islam K, Ali N, Salam KA, Saud ZA, et al. Protective effects of the dietary supplementation of turmeric (*Curcuma longa* L.) on sodium arsenite-induced biochemical perturbation in mice. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010; 36(3):82-8.
17. Farombi EO, Abarikwu SO, Adedara IA, Oyeyemi MO. Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(1):43-8.
18. Cao J, Liu Y, Jia L, Jiang LP, Geng CY, Yao XF, et al. Curcumin attenuates acrylamide-induced cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells by ROS scavenging. *J Agric Food Chem* 2008; 56(24):12059-63.
19. Kheradpezhoh E, Panjehshahin MR, Miri R, Javidnia K, Noorafshan A, Monabati A, et al. Curcumin protects rats against acetaminophen-induced hepatorenal damages and shows synergistic activity with N-acetyl cysteine. *Eur J Pharmacol* 2010; 628(1-3):274-81.
20. Lee HS, Li L, Kim HK, Bilehal D, Li W, Lee DS, et al. The protective effects of *Curcuma longa* Linn. Extract on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats via upregulation of Nrf2. *J Microbiol Biotechnol* 2010; 20(9):1331-8.

21. Bao W, Li K, Rong S, Yao P, Hao L, Ying C, et al. Curcumin alleviates ethanol-induced hepatocytes oxidative damage involving heme oxygenase-1 induction. *J Ethnopharmacol* 2010; 128(2):549-53.
22. Lima CF, Pereira-Wilson C, Rattan SI. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(3):430-42.
23. Jaisin Y, Thampithak A, Meesarapee B, Ratanachamnong P, Suksamrarn A, Phivthong-Ngam L, et al. Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis. *Neurosci Lett* 2011; 489(3):192-6.
24. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res* 1980; 71:632-4.
25. Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, et al. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Ethnopharmacol* 1991; 33(1-2):91-5.
26. Nonn L, Duong D, Peehl DM. Chemopreventive anti-inflammatory activities of curcumin and other phytochemicals mediated by MAP kinase phosphatase-5 in prostate cells. *Carcinogenesis* 2007; 28(6):1188-96.
27. Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V, et al. *Curcumin* ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(7):974-9.
28. Yue GG, Chan BC, Hon PM, Kennelly EJ, Yeung SK, Cassileth BR, et al. Immunostimulatory activities of polysaccharide extract isolated from *Curcuma longa*. *Int J Biol Macromol* 2010; 47(3):342-7.
29. *Curcumin* possible help for skin cancer  
<<http://www.naturalstandard.com/news/news200507023.asp>> [consulta: 22 julio 2011].
30. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A):363-98.
31. Chakraborty S, Ghosh U, Bhattacharyya NP, Bhattacharya RK, Roy M. Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by curcumin in K-562 cells. *Mutat Res* 2006; 596(1-2):81-90.
32. Dikmen M, Canturk Z, Ozturk Y, Tunali Y. Investigation of the apoptotic effect of curcumin in human leukemia HL-60 cells by using flow cytometry. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25(6):749-55.
33. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Beta-cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 79(1):113-25.

34. Chiu TL, Su CC. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF-kappaB p65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells. *Int J Mol Med* 2009; 23(4):469-75.
35. Chen L, Tian G, Shao C, Cobos E, Gao W. *Curcumin* modulates eukaryotic initiation factors in human lung adenocarcinoma epithelial cells. *Mol Biol Rep* 2010; 37(7):3105-10.
36. Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Fujii A, Suganuma M, Fujiki H. Apoptosis of human lung cancer cells by curcumin mediated through up-regulation of "growth arrest and DNA damage inducible genes 45 and 153". *Biol Pharm Bull.* 2010; 33(8): 1291-9.
37. ----. New role of (-)-epicatechin in enhancing the induction of growth inhibition and apoptosis in human lung cancer cells by *curcumin*. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(8):953-62.
38. Tharakan ST, Inamoto T, Sung B, Aggarwal BB, Kamat AM. *Curcumin* potentiates the antitumor effects of gemcitabine in an orthotopic model of human bladder cancer through suppression of proliferative and angiogenic biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2010; 79(2):218-28.
39. Lu JJ, Cai YJ, Ding J. *Curcumin* induces DNA damage and caffeine-insensitive cell cycle arrest in colorectal carcinoma HCT116 cells. *Mol Cell Biochem* 2011; 354(1-2):247-52.
40. Van Dau N, Ngoc Ham N, Huy Khac D. The effects of a traditional drug, turmeric (*Curcuma longa*), and placebo on the healing of duodenal ulcer. *Phytomed* 1998; 5(1):29-34.
41. Kositchaiwat C, Kositchaiwat S, Havanondha J. *Curcuma longa* Linn in the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: a controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai* 1993; 76(11):601-5.
42. Kim J, Ha HL, Moon HB, Lee YW, Cho CK, Yoo HS, et al. Chemopreventive effect of *Curcuma longa* Linn on liver pathology in HBx transgenic mice. *Integr Cancer Ther* 2011; 10(2):168-77.
43. Lin YL, Lin CY, Chi CW, Huang YT. Study on antifibrotic effects of curcumin in rat hepatic stellate cells. *Phytother Res* 2009; 23(7):927-32.
44. Kang C, Kim E. Synergistic effect of curcumin and insulin on muscle cell glucose metabolism. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(8-9):2366-73.
45. El-Moselhy MA, Taye A, Sharkawi SS, El-Sisi SF, Ahmed AF. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- $\alpha$  and free fatty acids. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(5):1129-40.
46. Adaramoye OA, Medeiros IA. Involvement of Na<sup>(+)</sup>-Ca<sup>(2+)</sup> exchanger in the endothelium-independent vasorelaxation induced by *Curcuma longa* L in isolated rat superior mesenteric arteries. *J Smooth Muscle Res* 2008; 44(5):151-8.

47. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R, et al. Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thromb Res* 2011; 127(2):111-8.
48. Priyanka R, Preeti D, Saurabh V, Aparajita R, Uma Sh, Jaganathanan NR, et al. *Curcuma* oil: reduces early accumulation of oxidative product and is anti-apoptogenic in transient focal ischemia in rat brain. *Neurochemical Research* 2008; 33(9):1672-82.
49. Ahmed T, Gilani AH. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 91(4): 554-9.
50. Taher MM, Lammering G, Hershey Ch, Valerie K. Curcumin inhibits ultraviolet light induced human immunodeficiency virus gene expression. *Mol Cell Biochem* 2003; 254(1-2):289-97.
51. Nagarathnam R, Rengasamy A, Balasubramanian R. Purification and properties of cysteine protease from rhizomes of *Curcuma longa* Linn. *J Sci Food Agric* 2010; 90(1):97-105.
52. Nayak S, Sashidhar RB. Metabolic intervention of aflatoxin B1 toxicity by curcumin. *J Ethnopharmacol* 2010; 127(3):641-4.
53. Vistel M. Expediente de registro de un comprimido de *Curcuma longa* L. Santiago de Cuba: Laboratorio Farmacéutico Oriente, 2002.
54. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (4):959-63.

Recibido: 25 de noviembre de 2011

Aprobado: 6 de diciembre de 2011

**MsC. Oneyda Clapé Laffita.** Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED).  
Autopista Nacional, Km 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, Santiago de Cuba, Cuba.  
Dirección electrónica: oneyda@toxi.scu.sld.cu